

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN AM  
23. JANUAR 1930

REICHSPATENTAMT  
PATENTSCHRIFT

№ 488 890

KLASSE 12p GRUPPE 1

I 27080 IVa/12p

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 19. Dezember 1929

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt a. M.

Verfahren zur Darstellung von Aminoalkylaminosubstitutionsprodukten  
der Acridinreihe

Zusatz zum Patent 486 079\*)

Patentiert im Deutschen Reiche vom 12. September 1924 ab

Das Hauptpatent hat angefangen am 12. September 1924.

Durch das Hauptpatent und seine Zusatzpatente sind Verfahren zur Herstellung von Aminoalkylaminosubstitutionsprodukten der Chinolin-, der Di- und Triarylmethanreihe sowie der Azin-, Oxazin- und Thazinreihe geschützt, die in vorzüglicher Weise gegen Blutparasiten wirken.

Die Verfahren bestehen darin, daß man Aminoderivate dieser Reihen als solche oder über geeignete Zwischenprodukte hinweg in Polyaminderivate bestimmter Art überführt.

Es wurde nun gefunden, daß man zu therapeutisch ebenso wirksamen neuen Produkten auch dadurch gelangen kann, daß man Aminoderivate der Acridinreihe, ihre Abkömmlinge, Substitutionsprodukte oder Äquivalente in solche stärker basischen Polyaminderivate überführt, welche die neu eingeführten Stickstoffatome mit Hilfe aliphatischer Reste an den aromatischen Aminogruppen gebunden enthalten.

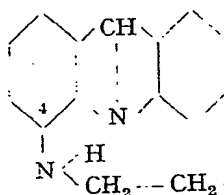
Zur Herstellung dieser Verbindungen kann man in der Art verfahren, daß man die Aminoderivate der obengenannten Körperklasse

mit Salzen von Halogenalkylaminen versmilzt oder nach den üblichen Methoden den Aminoalkylrest anfügt, beispielsweise durch Umsetzung mit Halogenalkylaminen oder ihren Substitutionsprodukten, wie Halogenalkylphthalimiden, unter nachheriger Abspaltung der Phthalsäure. Man kann natürlich auch in der Weise verfahren, daß man diese Aminoalkylreste in mehreren Arbeitsstufen an die Aminoderivate anfügt, beispielsweise so, daß man diese zunächst mit Alkylendihalogeniden oder Äthylenoxyd oder halogenierten Alkoholen in Reaktion bringt und die Halogenalkylaminoverbindungen, gegebenenfalls nach zuvoriger Umwandlung der zunächst gebildeten Oxalkylaminoderivate, in üblicher Weise über die Halogenide in Aminoalkylaminoacridine umwandelt. Man kann auch reaktionsfähige Abkömmlinge der genannten Stoffe, z. B. das 9-Chloracridin, mit aliphatischen Diaminen umsetzen. Selbstverständlich kann man auch so vorgehen, daß man geeignete, für die Synthese der Acridine verwendbare Zwischenprodukte nach einer der

\*) Früheres Zusatzpatent 486 771

eben genannten oder nach sonstigen üblichen Methoden in Aminoalkylaminoderivate überführt und diese dann in die entsprechenden Acridine umwandelt. Der Umwandlung in Aminoalkylaminoderivate können primäre und sekundäre Amine unterworfen werden. Ebenso ist es möglich, Di- und Polyamine zur Anwendung zu bringen. Die ein oder auch mehrere Stickstoffatome tragenden aliphatischen Seitenketten können gerade oder verzweigt sein und das oder die aliphatischen Stickstoffatome in  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Stellung oder noch weiter entfernt von den Aminogruppen der genannten Körper tragen. Natürlich können an Stelle der erwähnten Polyamine auch andere Produkte ähnlicher Konstitution, z. B. auch Piperidinverbindungen, verwendet werden.

Beispiel 1

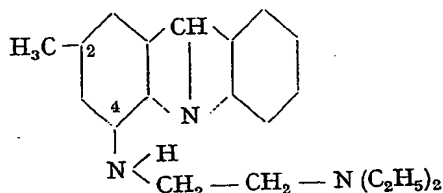


Molekulare Mengen 4-Aminoacridin und salzsaures Diäthylaminoäthylchlorid werden 7 bis 8 Stunden bei 110 bis 120° in geschlossenem Gefäß verschmolzen. Das Reaktionsprodukt wird in verdünnter warmer Salzsäure gelöst und von einem dunklen, in verdünnter Salzsäure unlöslichen Rückstand filtriert. Im Filtrat wird die neue Base durch Kaliumcarbonat ausgesalzen, mit Äther aufgenommen und nach Abdestillieren des Äthers durch Destillation in hohem Vakuum gereinigt. Sie stellt ein zähflüssiges, goldgelbes Öl vom  $Kp_1$  215°

dar, das in Äther gelöst und mit ätherischer Salzsäure ein nur schwach violett gefärbtes hygroskopisches zweisäuriges Salz gibt, welches sich in Wasser mit schwach weinroter Farbe spielend löst.

Das 4-Aminoacridin (F. 105 bis 106,  $Kp_1$  183 bis 184°) kann durch Reduktion von 4-Nitroacridin mit Zinnchlorür und Salzsäure, letzteres wieder am vorteilhaftesten durch Kondensation von o-Bromnitrobenzol und o-Aminobenzaldehyd, sowie Ringschluß mit konzentrierter Schwefelsäure gewonnen werden. Eine andere Methode zur Darstellung des 4-Aminoacridins geben neuerdings Clemo Perkin jun. und Robert Robinson (vgl. Journal of the Soc. London 125, S. 1751 [1924]).

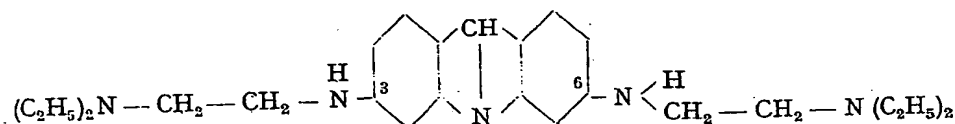
Beispiel 2



In der gleichen Weise wie unter Beispiel 1 angegeben verarbeitet, ergibt das 2-Methyl-4-aminoacridin die entsprechende Diäthylaminoäthylaminoverbindung, ein goldgelbes, zähflüssiges Öl vom  $Kp_1$  235°, die ein schwach violett gefärbtes, sehr hygroskopisches zweisäuriges salzsaures Salz bildet, welches sich in Wasser mit schwach gelber Farbe spielend löst.

Das 2-Methyl-4-aminoacridin (F. 111°,  $Kp_1$  197°), hellgelbe Prismen oder Nadeln aus Benzin, Äther, Alkohol oder Aceton, kann nach einer der oben angedeuteten beiden Methoden gewonnen werden.

Beispiel 3



Zur Darstellung von m-Amino-mono-N-diäthylaminoäthylanilin werden 100 g m-Nitranilin in 500 ccm Benzol mit 98 g Diäthylaminoäthylchlorid in 100 ccm Benzol vereinigt und 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Das auskristallisierende, salzsaure Salz wird in Wasser gelöst und mit Benzol ausgeschüttelt. Die abgetrennte wäßrige Lösung von salzsaurem m-Nitromono-N-diäthylaminoäthylanilin wird mit Eisenmehl und Essigsäure reduziert. Die vom Eisen befreite, schwach salzsauer gemachte Reduktionsflüs-

sigkeit wird auf ein kleines Volumen eingedampft, mit viel Kaliumcarbonat versetzt und die Base mit Benzol entzogen. Das m-Amino-mono-N-diäthylaminoäthylanilin siedet nach Entfernung des Benzols bei 158,5 bis 159,5° (unter 1 mm Druck) als wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeit.

Zur Farbstoffdarstellung werden 20 g der beschriebenen Base mit 16 g Glycerin, 16 g Zinkchlorid und 12 g wasserfreier Oxalsäure verrührt und langsam 2 bis 3 Stunden bis auf höchstens 170° Ölbadtemperatur erhitzt.

Man löst mit heißem Wasser und Salzsäure, filtriert und salzt mit Kochsalz aus. Der erneut gelöste Farbstoff wird im Schütteltrichter mit Nitrobenzol und Soda behandelt, wodurch die zinkfreie Base, das s. 3, 6-Bismonodiäthylaminoäthylaminoacridin, in Nitrobenzol aufgenommen wird. Die getrocknete nitrobenzolische Lösung wird mit Äther verdünnt und der Farbstoff mit ätherischer Salzsäure als gelbbraunes hygroskopisches Pulver gefällt, das sich im Wasser mit rein gelber Farbe spielend löst.

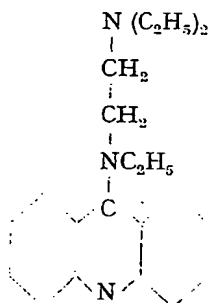
#### Beispiel 4

2-Äthoxy-9-(γ-piperidino-β-oxy-propylamino)-acridin: 12 Gewichtsteile 2-Äthoxy-9-chloracridin, 8 Gewichtsteile 1-Amino-3-piperidino-2-propanol, 25 Gewichtsteile Amylalkohol werden zusammen 1 Stunde im Ölbade unter Rückfluß gekocht. Dann werden 50 Raumteile 2-N-Salzsäure zugesetzt, worauf man das Gemisch auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft. Es hinterbleibt ein gelbes Salz, das in Wasser leicht löslich ist. Durch Umkristallisieren aus wasserhaltigem Aceton läßt es sich reinigen. Es stellt, ohne Temperaturerhöhung getrocknet, das Dihydrochlorid der Formel  $C_{23}H_{29}O_2N_3 \cdot 2HCl + 3H_2O$  vor.

#### Beispiel 5

2-Äthoxy-9-(γ-diäthylamino-β-oxy-propylamino)-acridin: 12 Gewichtsteile 2-9-Diäthoxyacridin, 7 Gewichtsteile 1-Amino-3-diäthylamino-2-propanol, 25 Gewichtsteile Phenol werden unter Rühren auf 130° erhitzt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird die Schmelze mit verdünnter Natronlauge behandelt; es hinterbleibt, anfangs als zähe, schmierige Masse, aber bald fest werdend, die neue Base, die, aus wasserhaltigem Aceton umkristallisiert, bei 74 bis 76° schmilzt. Sie enthält 1 Mol. Kristallwasser.

#### Beispiel 6



13,5 g 9-Chloracridin werden mit 60 ccm absolutem Alkohol und 9,1 g Diäthylaminoäthyl-

äthylamin ( $Kp_{13}$  54 bis 55°) 8 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Die abgesaugte gelbbraune Lösung wird auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mit 10prozentiger Essigsäure gelöst. Aus der filtrierten Lösung macht man mit Kaliumcarbonat die Base frei, schüttelt mit Äther aus, trocknet und fällt mit Äthersalzsäure das stark gelbe Chlorhydrat, das, aus absolutem Alkohol umkristallisiert, den Schmelzpunkt über 300° besitzt und in Wasser mit rein gelber Farbe und grüner Fluoreszenz spielend löslich ist.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Abänderung des durch Patent 486 079 geschützten Verfahrens, darin bestehend, daß man zwecks Darstellung von Aminoäthylaminosubstitutionsprodukten der Acridinreihe Aminoderivate dieser Körperklasse, ihre Abkömmlinge, Substitutionsprodukte oder Äquivalente, in solche stärker basischen Polyaminderivate überführt, die die neueingeführten Stickstoffatome mit Hilfe aliphatischer Reste an den aromatischen Aminogruppen gebunden enthalten, oder daß man Aminoderivate geeigneter Zwischenprodukte zur Herstellung dieser Körperklasse oder ihre Äquivalente in Polyaminderivate der genannten Art überführt und diese dann in Acridinderivate umwandelt.

2. Ausführungsform des Verfahrens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder primäre oder sekundäre Amine der Acridinreihe oder solche Amine, die als Zwischenprodukte für die Acridinsynthese zu dienen vermögen, mit den Salzen halogenierter Alkylamine oder ihren Derivaten zusammenschmilzt oder daß man sie nach üblichen Methoden durch Behandeln mit den entsprechenden freien Basen alkyliert, worauf man die erhaltenen Produkte gegebenenfalls in an sich bekannter Weise in Verbindungen der Acridinreihe überführt.

3. Ausführungsform des Verfahrens nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zwecks Einführung des Aminoalkylrestes die zu alkylierenden Verbindungen in üblicher Weise mit solchen Alkylendihalogeniden oder ihren Derivaten, wie Äthylenoxyd oder Halogenhydrinen, behandelt, die an Stelle einer Aminogruppe einen durch eine solche ersetzbaren Substituenten enthalten oder im Verlauf der Reaktion bilden, und diese Substituenten sodann durch eine Aminogruppe ersetzt.

4. Ausführungsform des Verfahrens nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet,

net, daß man durch Halogen oder andere reaktionsfähige Substituenten substituierte Acridine oder die entsprechenden Derivate solcher Verbindungen, die als Zwischenprodukte für die Acridinsynthese zu

dienen vermögen, mit aliphatischen Diaminen zur Umsetzung bringt und die erhaltenen Produkte gegebenenfalls in an sich bekannter Weise in Verbindungen der Acridinreihe überführt.

### Ergänzungsblatt

zur Patentschrift 488 890 Klasse 12p Gruppe 1.

Von dem Patentsucher sind als die Erfinder angegeben worden:

1. Dr. Werner Schulemann in Wuppertal-Vohwinkel,
2. Dr. Fritz Mietzsch in Wuppertal-Elberfeld und
3. Dr. August Wingler in Westfield, N.Y.

BERLIN. GEDRUCKT IN DER REICHSDRUCKEREI

**German Patent No. 488 890 (marked passages only)**

Methods of producing aminoalkylamino substitution products of the quinoline series, of the di- and triarylmethane series and of the azine, oxazine and thiazine series which are particularly effective against blood parasites are protected by the main patent and the patents of addition thereto.

These methods consist of converting amino derivatives of these series, as such or via suitable intermediates, into polyamine derivatives of a defined type.

It has now been found that new products which are just as effective therapeutically can also be obtained by converting amino derivatives of the acridine series, or derivatives, substitution products or equivalents thereof, into strongly basic polyamine derivatives which contain the newly introduced nitrogen atoms bonded to the aromatic amino groups by means of aliphatic radicals.

In order to produce these compounds, a procedure can be used in which amino derivatives of the aforementioned class of substances are melted with salts of halogenoalkylamines or in which the aminoalkyl radical is added by customary methods, for example by reaction with halogenoalkylamines or substitution products thereof, such as halogenoalkylphthalimides, with subsequent cleavage of the phthalic acid. A procedure can also be used, of course, in which said aminoalkyl radicals are added to the amino derivatives in a plurality of process steps, for example by firstly reacting them with alkylene dihalides or ethylene oxide or with halogenated alcohols and converting the halogenoalkylamino compounds, optionally after prior conversion of the oxyalkylamino derivatives which are formed first, into aminoalkylaminoacridines via the halides in a customary manner. Reactive derivatives of said substances, e.g. 9-chloroacridine, can also be reacted with aliphatic diamines. A procedure can also, of course, be employed in which suitable intermediates which can be used for the synthesis of acridines are converted, by one of the aforementioned methods or by other, customary methods, into aminoalkylamino derivatives and the latter are then converted into the corresponding acridines. Primary and secondary amines can be converted

---

Addition to Patent 486 079\*

\*) earlier patent of addition 486 771

into aminoalkylamino derivatives. It is also possible to employ di- and polyamines. The aliphatic side chains which bear one or even a plurality of nitrogen atoms can be straight-chain or branched, and can bear the aliphatic nitrogen atom or atoms in the  $\beta$ - or  $\gamma$ -position or even further removed from the amino groups of said substances. Instead of the  
5      aforementioned polyamines, other products of similar constitution, e.g. piperidine compounds, can also of course be used.

## CLAIMS

1. A modification of the method protected by Patent 486 079, wherein, for the purpose of preparing aminoethylamino substitution products of the acridine series, amino derivatives  
5 of this class of substances, or derivatives, substitution products or equivalents thereof, are converted into strongly basic polyamine derivatives which contain the newly introduced nitrogen atoms bonded to the aromatic amino groups by means of aliphatic radicals, or wherein, in order to produce this class of substances or equivalents thereof, amino derivatives of suitable intermediates are converted into polyamine derivatives of the  
10 aforementioned type and these are then converted into acridine derivatives.
2. A form of implementation of the method according to claim 1, characterised in that either primary or secondary amines of the acridine series or amines which are capable of serving as intermediates for acridine synthesis are melted together with the salts of  
15 halogenated alkylamines or derivatives thereof, or that they are alkylated by customary methods by treatment with the corresponding free bases, whereupon the products obtained are optionally converted into compounds of the acridine series in a manner known in the art.
3. A form of implementation of the method according to claims 1 and 2, characterised  
20 in that for the purpose of introducing the aminoalkyl radical the compounds to be alkylated are treated in a customary manner with alkylene dihalides or derivatives thereof, such as ethylene oxide or halohydrins, which instead of an amino group contain a substituent which can be replaced by the same or which form said substituent during the course of the reaction, and said substituents are then replaced by an amino group.  
25
4. A form of implementation of the method according to claims 1, 2 and 3, characterised in that acridines which are substituted by a halogen or by other reactive substituents, or the corresponding derivatives of such compounds, which are capable of serving as intermediates for acridine synthesis, are reacted with aliphatic diamines, and the  
30 products obtained are optionally converted in a manner known in the art into compounds of the acridine series.